

今回 CCR1 とリガンドを共有するケモカイン受容体 CCR5KO マウスについて詳細に検討した。その結果、骨代謝において重要な破骨細胞の機能低下に関係し、その数を減少させるだけでなく、軟骨の成熟過程に影響を及ぼしていることが示された。また軟骨内骨化の過程を障害することから、骨・軟骨減少症と皮質骨の肥厚化を起こしている可能性が示唆された。

ヒト顎関節の関節頭は線維軟骨で覆われており、CCR1KO、および CCR5KO 双方において同部に異常を認めることから、本症の発症のメカニズムの解明にモデル動物として提唱することが可能であると思われた。

前年度、炎症性の骨代謝異常を呈する GVHD マウスモデルを解析し、活性化 CD4 T 細胞が骨芽細胞の分化過程を極めて早い段階で抑制することで、骨形成が抑制されることを明らかにした。まだケース数が少ないため多くのことはいえないが、TNF- α の高値を示していた例もあることから、本症の発症原因には炎症の影響も排除できないと考えられる。

7. データベースに基づく関節リウマチ適正治療の調査:

標準的抗リウマチ薬、MTX の長期継続率が 50%と低いことは、従来報告と一致した。一方、集計報告の少ない生物製剤についても、Kaplan-Meier 継続率は 2.7 年で 50%程度との結果が得られた。薬剤による差が乏しいことも新たな知見であった。

RA 治療薬の現状が不十分であることを示している。治療副作用としての感染症については、RA における PCP の危険性が知られた

こと、非結核性抗酸菌症の危険が少ないことの 2 つが、新規知見であった。

E. 結論:

本研究の目標は、さらに国内外の症例を集め一元的に解析する研究を進め、PCR という用語の改称も含めて、その発症のメカニズムの解明と合理的な診断分類を提唱し、またそれぞれに対する治療法を提案し、かつ予見性を含めてひろく議論を求めることにあった。

ケモカインリガンドである RANTES は非常に有力な疾患の予測マーカーではあるが、本症発症のメカニズムの中のいくつかの過程を反映していると考えるのが適切であると思われた。

複合概念である PCR (Progressive Condylar Resorption) は進行性の下顎頭の形態吸収変化とそれに伴う著明な同部の体積の減少と再定義する。

分担研究にても炎症性の骨代謝異常や軟骨細胞への持続的外力の影響などが証明されている。そして検査データや種々の症状から考えて、現時点では、

1. 低形成であるもの
2. 自己免疫疾患やそれによる薬剤投与等による二次的な吸収変化
3. その他 (関節円盤等の障害等に起因するもの):

と分類するのが適切と考えられた。

加えて、進行性かどうか疑わしい症例もあるため、特発性下顎頭吸収 (Idiopathic Condylar Resorption: ICR) の名称の方が実態に即していると思われた。

ケモカインと骨軟骨代謝という新たなカテゴリーを導入することに成功した。今後症

例数を積み重ね、検証を続けていきたい。

F:健康危機情報

特になし。

G:研究発表

論文発表一覧および学会発表は分担者の項を参照。

H: 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

II. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）分担研究報告書

進行性下顎頭吸収の診断基準策定とその治療に関する研究

（H22-難治-一般-157）

血液、および尿検体からのマーカー検索

PCR 患者の治療過程の報告

CCR5 ノックアウトマウスの解析

臨床研究班：

- 研究代表者：丸岡 豊 国立国際医療研究センター病院・歯科口腔外科・科長
- 分担研究者：桂川 陽三 国立国際医療研究センター病院・整形外科・第二整形外科医長
- 分担研究者：今井 英樹 ひたちなか総合病院・歯科口腔外科・部長
（国立国際医療研究センター・研究所・研究補助員）
- 分担研究者：大塚 亮 ファミリア歯科矯正・院長
（国立国際医療研究センター・研究所・研究補助員）

基礎研究班：

- 分担研究者：山本 健二 国立国際医療研究センター・研究所・副所長
- 分担研究者：星野 昭芳 国立国際医療研究センター・研究所・協力研究員
- 分担研究者：飯村 忠浩 東京医科歯科大学大学院・口腔病理学分野・特任准教授

生物統計・臨床データ管理班：

- 分担研究者：新保 卓郎 国立国際医療研究センター・研究所・国際臨床研究センター・
医療情報解析研究部・部長
- 分担研究者：山崎 力 東京大学大学院・臨床疫学システム・臨床疫学・特任教授
- 分担研究者：叶谷 文秀 国立国際医療研究センター・研究所・協力研究員
同 ・エイズ研究開発センター

研究要旨

進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption: PCR)は進行性の下顎頭の形態吸収変化とそれに伴う著明な同部の体積の減少と定義され、結果として咬合異常を呈する病態である。その発症原因は全く不明であるため臨床的に様々な問題を抱えつつ、長く「忘れ去られてきた概念」であった。

本研究班が歯科口腔外科診療機関に行った実態アンケート調査において、意外にもPCRという用語そのものの認知度が低く、さらにその診断基準さえ統一されていないという現状が明らかになった。

一方、本研究の契機となったケモカイン受容体CCR5遺伝子欠損(KO)マウス、ならびにCCR5とケモカインリガンドを共有するCCR1のKOマウスの骨軟骨代謝における影響をヒトにおいて再検討することも重要な課題である。CCR5はHIVの共受容体として機能しているが、すでに本邦でもHIVの治療に実用化されたCCR5拮抗薬がその長期投与によりAIDS患者の骨折リスク増大などQOLに影響を与える可能性がある。我々はPCR発症患者からの尿中・血中における骨代謝関連項目、並びにケモカインを測定し比較検討しているが、同患者においては血中RANTES濃度の上昇が病態を認識するバイオマーカーとして有力であるとの知見を得た。これはマウスのin vivoの結果と一致することから、この知見をベースに今後さらなる検体数の増加と診断基準の策定に努めた。さらに受容体・リガンドも含めた遺伝子レベルでの検索を行う予定を立てた。

本研究の目標は、さらに国内外の症例を集め一元的に解析する研究を進め、PCRという用語の改称も含めて、その発症のメカニズムの解明と合理的な診断分類を提唱し、またそれぞれに対する治療法を提案し、かつ予見性を含めてひろく議論を求めることにある。

本研究にて示されたケモカインリガンドであるRANTESは非常に有力なマーカーではあるが、本症発症のメカニズムの中のある過程を反映していると考えるのが適切であると思われた。

すなわち、現状では複合概念であるPCRを臨床所見と検査所見とを併せると

1. 低形成であるもの
2. 自己免疫疾患やそれによる薬剤投与等による二次的な吸収変化
3. その他（関節円盤等の障害等に起因するもの）

と分類するのが適切と考えられた。

加えて、「進行性」かどうか疑わしい症例もあるため、特発性下顎頭吸収(Idiopathic Condylar Resorption: ICR)の名称を提案しており、その検証を行う必要があると考える。

本研究は、疾患概念の再認識を図り、適切な医療を遂行する上で大変意義深い研究である。実施に際してはヘルシンキ宣言および厚生労働省の臨床研究・疫学研究に関する倫理指針等の趣旨を尊重し遵守する。

A. 研究目的：

進行性下顎頭吸収(PCR)は進行性の下顎頭の形態吸収変化とそれに伴う著明な同部の体積の減少と定義され、結果として咬合異常を呈する病態であるが、現在までその発症原因は全く明らかではないため臨床的に様々な問題を抱えている。

我々がわが国で初めて歯科口腔外科診療機関に行ったPCRの実態把握アンケート調査においても、重要な疾患であるにもかかわらず、PCRそのものの認知度が低く、さらにその診断基準が明確に規定されていないという現状が浮き彫りとなった。

一方、本研究の契機となったケモカイン受容体CCR5遺伝子欠損(KO)マウス、ならびにCCR5とケモカインリガンドを共有するCCR1のKOマウスにおける骨代謝異常とそれに付随するPCRに酷似した下顎頭変形病変の再検討も重要な課題である。我々はケモカインが骨・軟骨代謝において重要な機能を果たすことを初めて明らかにした。これは、HIVの共受容体として機能しているCCR5がすでにHIV治療の標的とした実用化され、長期使用が予想される現状では、AIDS患者に骨軟骨代謝異常やそれに伴う骨折リスクなどのQOLに深刻な影響を与える可能性がある。

我々は本研究にて、PCR発症患者において発現上昇するRANTES等のケモカインが、PCR病態を判定する有力なバイオマーカーとなり得るとの知見を得た。これはマウスの

in vivoの結果を初めてヒトPCRの病態に関連づけた新知見であった。

また欧米に多く見られるPCR様疾患の本邦との病態比較を目的として、国外の複数機関と国際的共同研究組織を立ち上げ、実務協議に入っている。すでにCCR5については、CCR5-Δ32という遺伝子多型が知られており、その調査には我々がこのネットワークの中心となり、外国の複数の研究機関が研究協力する体制をより強固に進展させ、本研究によって示されたデータを基にPCRに関する情報を交換する必要がある。

本研究の目標は、さらに国内外の症例を集め、解析する研究を進め、PCRという用語の改称も含めて合理的な再定義を提唱し、また発症のメカニズムを解明する端緒を作り、それぞれに対する治療法を提案し、かつ予見性を含めて広く議論を求めることにある。

B. 研究方法：

次のように業務分担を行った。

臨床研究班：

診断基準・用語などの情報が錯綜しており、それを明確にするのが臨床研究班の最大の目標で、PCR患者の登録と血液・尿などの検体採取である。また本疾患患者の経過、そしてその患者に対して施行した治療方法に関する評価を行う。

必要であれば整形外科や膠原病内科などの専門医との連携をとり、全身状態の精査も行い、基礎疾患およびその治療から影響を受

けていると思われる症例に関する新たな知見を得る。

また、国内外の研究機関との共同研究を積極的に進めていくために研究のコーディネートを重視する。その際、遺伝子解析研究を安全確実に進めるよう、関係手続きを進めるとともに他機関に的確な情報を与える。

また本疾患患者の経過、そしてその患者に対して施行した治療方法に関する評価を行う。

基礎研究班：

本研究においては、CCR5に関する異常が最も疾病状態に近いと考えている。すでにCCR5については、CCR5-Δ32という遺伝子多型が知られているが、現在CCR5異常がどのような疾病に関係するのかは未解明である。よって本研究ではCCR5-Δ32を含め患者・コントロール共に、公共のヒトゲノムシーケンスデータベースからの相違を検討することを目的とした。またCCR5とリガンドを共有するCCR1も骨・軟骨代謝に重要であることから、これらの当該リガンド（MIP-1α、RANTESなど）も含め、それらの遺伝子配列を解明することにより、本疾病が遺伝子疾患であるかどうかを判別できるであろう。該当する責任遺伝子を同定することによって、たとえば受容体・リガンドの阻害、あるいは亢進させる薬物治療等が実現できる可能性がある。

今回は、本疾患のモデル動物として期待されるCCR5KOマウスに対してPCRとは炎症性疾患なのか、非炎症性疾患なのかに焦点を合わせた研究を行った。またケモカイン受容体欠損が骨芽細胞の分化・成熟に対しても機能しているかどうかについて検討した。

生物統計・臨床データ管理班：

臨床研究班、および基礎研究班の収集したデータ・検査値を総合し、検討を行った。

1. 血液、および尿検体からのマーカー検索：

国立国際医療研究センター病院において、歯科口腔外科に来院しPCRと診断された患者からインフォームドコンセントを得たのち、血液および尿の検体を採取した。PCR患者の尿中DPD、NTX、CTXなど骨粗鬆症のバイオマーカー分子と、血中TRACP、NTX、CTX、骨型アルカリフォスファターゼ、オステオカルシンなど典型的骨代謝マーカーを測定する。骨代謝マーカーについては、骨折リスクなど、骨粗鬆症において保険適応されている一般的な骨量減少・骨折リスクのカットオフ値と比較検討、また同じく血中のケモカイン基質であるMIP-1α、およびRANTESの濃度についても測定した。これらの指標については検査標準値が規定されていないことから、健常人ボランティアを募り、その血清を採取し、この平均値と比較した。

また今回から諸文献を参考にして、TNF-αやβ2エストラジオール（β2-Est）も調査の対象に加えた。

また他協力施設からも少数例のサンプルの提供を受けた。

2. 血液からのDNA採取：

しかし上述KOマウスの形態変化と患者の血中ケモカイン変動とを結びつける直接的な証拠はなく、患者で確認されたケモカイン変動は、疾患の原因かあるいは病態進行の結果に付随するものなのかの判別はできていない。

この問題点を解決するため本研究では、PCR・骨軟骨代謝異常患者のケモカイン変動を根拠に、ケモカイン分子群と当該疾患との関連性を、血中タンパクレベルに加え遺伝子レベルでも詳細に検討することを試みた。

前述のごとく、我々はケモカインが骨代謝において重要な機能を果たすことを初めて明らかにした。本研究はまだ緒に就いたばかりであるが、CCR5に関する異常が最も疾病状態に近いと考えている。すでにCCR5については、CCR5-Δ32という遺伝子多型が知られているが、現在CCR5異常がどのような疾病に関係するのかは未解明である。よって本研究ではCCR5-Δ32を含め患者・コントロール共に、公共のヒトゲノムシーケンスデータベースからの相違を検討することを目的とする。またCCR5とリガンドを共有するCCR1も骨・軟骨代謝に重要であることから、これらの当該リガンド (MIP-1α、RANTES など) も含め、それらの遺伝子配列を解明することにより、本疾病が遺伝子疾患であるかどうかを判別できるであろう。該当する責任遺伝子を同定することによって、たとえば受容体・リガンドの阻害、あるいは亢進させる薬物治療等が実現できる可能性がある。

本研究では高血圧症の解析のように量的形質を見るものではなく、遺伝子の機能変化が予測される遺伝子多型 (欠損、フレームシフト等) を想定した配列解析を計画している。PCR患者・コントロール共に年間約10名、サンプルサイズそれぞれ30名を最終目標として設定している。そのために、前述のいわゆる骨形成マーカー、骨吸収マーカー、ケモカイン受容体リガンド等のタンパク分析と併せ、遺伝子採取のための「研究用」として採血、採尿をそれぞれ一回10ml行うよう説明した。

(倫理面への配慮) ヘルシンキ宣言、および厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針、厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針等の趣旨を尊重し、医学倫理に配慮している。

- ① 研究の対象とする個人の人権の擁護 :
- ② 被験者に理解を求め同意を得る方法 :
- ③ 研究によって生じる個人の不利益と医学上の利益または貢献度の予測 :
- ④ 検体提供の任意性と撤回の自由及び対価、検体使用の制限 :
- ⑤ 第三研究機関への試料の提供の可能性 :

等について文書を用い説明し、インフォームドコンセントを得た。本研究は国立国際医療研究センター倫理委員会において承認済みである。

3. PCR 患者の詳細な治療経過分析 :

当センターを受診し、サンプル回収が可能であった 12 例の患者の症例登録、およびそのうち 1 名の治療経過について詳細な記載を行った。

4. CCR5 ノックアウトマウス(KO)の解析 :

本疾患のモデル動物として期待される CCR5KO マウスに対して PCR とは炎症性疾患なのか、非炎症性疾患なのかに焦点を合わせた研究を行った。またケモカイン受容体欠損が骨芽細胞の分化・成熟に対しても機能しているかどうかについて検討した。

5. 国際共同研究協力体制基盤整備:

難治性疾患研究では、発現機序を解明する基礎・臨床研究の連携と、新診断法・治療法開発の速やかな医療現場への応用が課題となる。本計画の検討に当たり、Translational Research の概念を重視し、有限な患者数と研究資源・期間で効力のある国際共同研究協力体制基盤を立ち上げ、我々がサイト参加型翻訳研究の国際拠点として整備可能かフィ

ージビリティ評価を試みた。

C. 研究結果：

1. 血液・尿検体を用いたマーカー検索：

診断基準に関しては、協力施設における検査も含め、複数のサンプル採取が可能だった患者を含め 15 例（のべ 18 例）のサンプル収集を行った。一方、9 名の女性の健常者ボランティアからもサンプルの収集を行った。それらを解析した結果、骨粗鬆症を示唆する NTX や DPD が高値の傾向を示し、また CCR1, CCR5 のヒトリガンドである RANTES が健常人ボランティアから得られた値より大幅に変動していた。また途中から調査に加えた TNF- α や β 2 エストラジオール (β 2-Est) の値も若干高い傾向を示し、尿中 CTX も若干の差がみられたが、世界的に検査試薬が不足しており、検査データの蓄積が進まなかった。

本研究の周知が進み、各医療機関より調査を依頼された症例で、症状の進行を自覚している患者に RANTES 値が健常人とほとんど差のない症例もみられた。一方、顎関節について長期にわたる治療とか経過観察が可能であった 2 例では顎関節の違和感や疼痛、運動障害などの軽減に伴って RANTES 値の下降が確認されている。

2. 血液からの DNA 採取：

依然として検体数が少ないうえに、遺伝子検体の収集は行ったものの、遺伝子の解析に難色を示される例も少なくなく、解析を行うにはいたらなかった。

3. PCR 患者の詳細な治療経過分析：

当センターを受診し、サンプル回収が可能であった 14 例の患者の症例記載、およびそのうち 1 名の治療経過について詳細な記載を行った。

症例：

患者：55 歳女性

受診日：2009 年 1 月

主訴：左側顎関節の疼痛

既往歴：

左側鼠径ヘルニア（6 歳）にて手術

右側鼠径ヘルニア（10 歳）にて手術

左側顔面神経麻痺（21 歳）

子宮筋腫(24 歳)にて手術

卵巣嚢腫(32 歳)にて手術

（子宮・卵巣全摘）

左側乳癌（44 歳）にて手術

多発性筋炎（49 歳）

心房性期外収縮（49 歳）

心房細動（49 歳）

不整脈（52 歳）カテーテル手術 など

上記手術の後遺症としてイレウスや腸管気腫症などを起こし、腹部臓器癒着をを起こしており、癒着剥離術を数度にわたり施行している。プレドニゾロン 25mg、ビタミン D 製剤、抗血小板剤、抗不整脈剤等を多数服用。
現病歴：

上記にて闘病中の 46 歳頃より、周囲より口元がおかしいと指摘され、自分でもサ行の発音がおかしくなっているのを自覚したため、近医歯科を受診したところ、X 線写真上で両側顎関節が小さいと言われ、単純咬合挙上型のスプリントを製作し、就寝時に装着していたと。

その後両側頬部や耳前部の疼痛も感じるようになったが、他の病気の治療を優先し、とくに歯科を受診することはなかった。

今回、当センターに転院入院した際に歯科口腔外科があることを知り、前医にて製作し

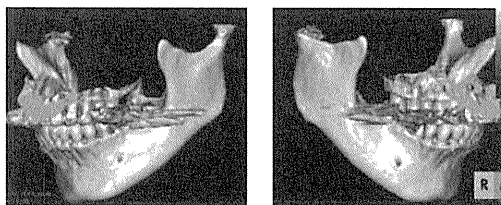
たスプリントが壊れそうなのでその新製と顎関節の疼痛のために当科を受診した。

現症：

顔貌は対称だが、鳥貌を呈している。両側顎関節部にいつも違和感があり、開閉口時に左側は疼痛があり、復位を伴う関節雑音がみられる。口唇閉鎖のためにオトガイ筋の緊張が常にある。開口量は2横指程度。見かけ上、上顎の前突感が強いが、実際は下顎の著しい後退を呈している。前歯部の水平被蓋（オーバージェット）は6mm、垂直被蓋（オーバーバイト）は0mmの前歯部開咬を示している。臼歯部のみは咬合がみられ、左側上顎臼歯部については動揺がみられ、軽度の咬合痛が存在する。

X線写真所見：

オルソパントモ X線写真では両側下顎頭の著しい矮小化がみられ、その先端は粗造で平坦である。CT写真では両側下顎頭の著しい矮小化がみられ、その先端は粗造で平坦であり、まさにスライスカットをしたような形態になっている（写真下）。



臨床診断：

両側進行性下顎頭吸収、両側変形性顎関節症、および左側上顎大臼歯咬合性外傷処置及び経過：

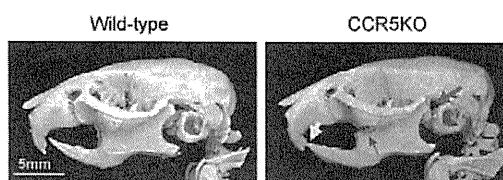
初診時にスプリント作製のために上顎歯列の印象採得を行った。再診時、上顎にスタビライゼーション型スプリントを装着し、なるべく長い時間の装着を指示したところ、その2週間後には疼痛は消失し、開口量の増大もみられた。

その後、咬合性外傷により著しい歯の動揺と強度の咬合痛を呈した左側上顎大臼歯の

抜歯などを行うこともあったが、概して順調に経過し、その後一度も疼痛の再発は起きておらず、またスプリントに対する大きな咬合意の変化は起こっていない。

また分担研究者の医療施設から顎関節の疼痛等の症状を併発した症例、下顎頭吸収の進行が疑われたが経過観察した症例等の詳細の報告が寄せられた。

4. CCR5 ノックアウトマウス(KO)の解析：



CCR5KO では CCR1KO と同様、対照群となる野生型マウス(WT)に比して頭蓋骨など骨格形状がやや変化しており、顎関節にも低形成や変形が見られ、結果として臼歯部前方の咬合が開咬状態となっていた。CCR5KO ではむしろ厚い皮質骨をもち、その部分の骨塩量も若干高く、骨梁構造も太い反面、骨梁数は少なかった。また骨組織の成長速度にはあまり差がなく、骨端軟骨の成熟の過程に異常がみられた。CCR5KO が骨組織異常を起こさせることが判明した。

骨組織より採取した骨芽細胞のマーカーでは WT とほとんど差がないが、osteopontin、osteonectin、osteocalcinなどはむしろ WT よりも高い値を示し、MMP-3、MMP-13 は低値を示した。RANK-RANKL系のうち、RANK は著しい低値を示した。WTに比べ、血清 ALP は差がなく、血清 NTX は若干高値であり、血清 TRAP は著しく低値であった。

培養骨芽細胞においては、リガンドの CCL4、CCL5 (ヒト RANTES に相当) は著しく低産生であり、CCL9、CCL11 についてはほとんど変わらなかった。石灰化能で

は CCR5KO はやや低値を示したが、BALP 活性ではほぼ同等、RANK-RANKL 系のうち、骨芽細胞におけるリガンド RANKL の発現レベルはほとんど変わらなかった。

5. 国際共同研究協力体制基盤整備:

米国 NIH/FDA clinical protocol に登録を行った。また基礎医学、人類学、歯科学、口腔外科学の各分野に関して外国の研究機関との提携を模索している。引き続き、チェコ共和国カレル大学医学部への働きかけを行っている。

D:考察

1. 血液・尿検体を用いたマーカー検索:

PCR 患者にみられる検査値の特徴を評価するために、より多くの年代でデータを集めることを目標としたが、依然として検体数が少なく、統計学的な処理を行うまでにサンプル数が伸びなかった。

血液検体を解析した結果、またケモカインリガンドである RANTES は n 数が増加しても健常人の値と比べて依然として高値を示す等、本病態を特徴づける検査値であり、PCR の病態を判定する有力なバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。他にも尿中のクレアチニン補正後の DPD や NTX の値が若干高めの値を示すなど、骨粗鬆症を示唆する値を示した。しかし、客観的に解析するには、患者も含め、年齢群をそろえた十分な数の negative control が必要になる。その対策として倫理規定に注意しながら、さらに多くの健常者ボランティアを募り、各年齢群の検体を収集していく必要がある。

ケモカインは炎症に関与していることから、TNF- α について調査を行った。コント

ロール群に比べ、PCR 群は概して高い傾向を示した。とくに 50 代以降のステロイド使用の女性に明らかに高いことがわかった。TNF- α 高値のデータより炎症性疾患の存在は疑う余地はないが、本症への影響の程度について論ずるほどの証拠は得られていない。CCR1, CCR5 双方のノックアウトマウスの顎関節の組織切片からの所見では明らかな炎症が見られなかったことから、この相反する結果を考察することは非常に困難であるが、もしかすると PCR はいくつかのタイプに分かれる可能性もあるのではないかという考察も成り立つ。

また昨今の論文において、 β 2 エストラジオールは重要な予後判定因子といわれている (Gunson, MJ: Am J Orthodont Dentfac Orthopedics 136: 2009)。本研究においても概して PCR 群に高値を示すケースがみられたが、コントロール群でも高値を示すこともあり、また閉経後の PCR 群や男性では当たり前ではあるが、同値は低値を示す。しかし、 β 2-Est は検体採取時に月経周期をそろえるのが非常に困難であり、海外との経口避妊薬の服用状況の違いなどもありマーカーとして利用するのは困難であるとの印象であった。

また若年例では骨形成・骨吸収の両指標とも高値を呈する高回転型を示すが、50 代以降の患者は双方ともに低い、いわゆる低回転型を呈す。これら疫学調査において得られた二相性の分布を骨形成・骨吸収マーカーの解析によりほぼ再現し得た。

治療に伴う RANTES 値の下降が確認されたことから、同値や NTX、DPD など、そして TNF- α 、 β 2-Est などは本症発症のメカニズムの中のある過程を反映していると考えるのが適切であると思われる。

しかし、このきわめて客観的な所見は PCR のプロファイリングを行う上で重要な成果といえる。また、ケモカインと顎関節異

常という新たな関連を示唆するデータが得られたことの意義は非常に大きい。

本研究で今までに観察し得た症例より、複合概念であるPCRを

1. 低形成であるもの：

すなわちRANTES値と β 2-Estが高い若年者に見られ、高い骨代謝回転型を示す

2. 自己免疫疾患や薬剤投与等による二次的な吸収変化：

RANTES値とTNF- α が高く、比較的高い年齢層に見られ、低い骨代謝回転型を示す

3. その他（関節円盤等の障害等に起因するもの）：

RANTES が低い傾向にあり、顎関節痛や開口障害など自覚症状が強い。

の3型に現時点の知見で分類することができる。今後各方面からの論議を待ちたい。

また進行性下顎頭吸収(Progressive Condylar Resorption: PCR)という名称であるが、ICR(Idiopathic Condylar Resorption: 特発性下顎頭吸収)という用語を使う研究者も多く、現在我々の目の前にいる患者の下顎頭が現在進行形で吸収しているケースもあれば、あるいは過去において吸収されたが現在は吸収が止まっているケース、さらに今は無症状であるが、近い将来に下顎頭の吸収が始まってしまう例もあるはずである。原因が特定できない現在の状況では、後者のICR(特発性下顎頭吸収)の方が実態に即していると考えられる。

本研究で何種類か示された検査値のばらつきもさらに多くの症例を解析できるようになればいくつかのパターンに収束してくるかもしれない。

PCR 患者の詳細な経過分析：

過去の報告と同様、下顎頭の吸収、変形を

認める症例では、開咬を伴う下顎後退症が多かった。これらの顎態に対する治療計画の立案には、下顎頭の再吸収のリスクも考慮し、顎関節に対して負担の少ない治療法・術式を選択する必要がある。

結果の項に示した患者以外にも、スタビライゼーション型スプリントを用いた例では患者の主訴にあたる症状の改善がほぼ全員にみられた。これは全歯牙を接触させることで特定の歯牙に咬合力が集中するのを防ぎ、咬合位の安定と顎関節のリラックスを図ることができるといわれている本スプリントの治療効果が顕著に現れたものと考えられる。また装着時に決定した咬合位は2年以上経ってもほとんど調整の必要がないことから考えるとこのスプリントの装着以降顎関節の新たな吸収変化は起きていない、つまり治癒かどうかは不明であるが、少なくとも下顎頭吸収の進行が停止していることが強く示唆された。

経時的にRANTES値が測定できた2症例においては咬合の安定化や顎関節の違和感、疼痛の軽減ともにその値の低下が観察されている。

近年では新しいアプローチもなされており、歯科矯正用インプラントアンカーを用いることで、積極的に上顎臼歯部を圧下し、下顎の時計方向の回転による開咬の改善を図る治療も行われ、良好な結果を得ている。長期的な予後をみる必要があるが、現時点ではスタビライゼーション型スプリントの装着とともに、歯科矯正治療中の患者においては有効なオプションの一つと思われる。1例のみから治療の有効性を声高に叫ぶことはできないが貴重な症例として記載されるべきであると思われた。

骨組織におけるケモカイン受容体 CCR5 機能の解析：

免疫系細胞の遊走を制御するケモカイン受容体 CCR1 が、マウスの生理的な骨代謝回転において、破骨細胞機能の調整のみならず骨芽細胞の分化成熟に対しても機能していることを、*in vitro*ならびに *in vivo*において証明した。

今回 CCR1 とリガンドを共有するケモカイン受容体 CCR5 のノックアウトマウス (KO)について詳細に検討した。その結果、骨代謝において重要な破骨細胞の機能低下に関係し、その数を減少させるだけでなく、軟骨の成熟過程に影響を及ぼしていることが示された。また軟骨内骨化の過程を障害することから、骨・軟骨減少症と皮質骨の肥厚化を起こしている可能性が示唆された。

ヒト顎関節の関節頭は線維軟骨で覆われており、CCR1KO、および CCR5KO 双方において同部に異常を認めることから、本症の発症のメカニズムの解明にモデル動物として提唱することが可能であると思われた。

前年度、炎症性の骨代謝異常を呈する GVHD マウスモデルを解析し、活性化 CD4 T 細胞が骨芽細胞の分化過程を極めて早い段階で抑制することで、骨形成が抑制されることを明らかにした。まだケース数が少ないため多くのことはいえないが、TNF- α の高値を示していた例もあることから、本症の発症原因には炎症の影響も排除できないと考えられる。

E. 結論：

本研究の目標は、さらに国内外の症例を集め一元的に解析する研究を進め、PCRという用語の改称も含めて、その発症のメカニズムの解明と合理的な診断分類を提唱し、またそれぞれに対する治療法を提案し、かつ予見性を含めてひろく議論を求めることにあった。

ケモカインリガンドである RANTES は非常に有力な疾患の予測マーカーではあるが、本症発症のメカニズムの中のいくつかの過程を反映していると考えるのが適切であると思われた。

複合概念である PCR (Progressive Condylar Resorption) は進行性の下顎頭の形態吸収変化とそれに伴う著明な同部の体積の減少と再定義する。

そして検査データや種々の症状から考えて、現時点では、

1. 低形成であるもの
2. 自己免疫疾患やそれによる薬剤投与等による二次的な吸収変化
3. その他 (関節円盤等の障害等に起因するもの)：

と分類するのが適切と考えられた。

加えて、進行性かどうか疑わしい症例もあるため、特発性下顎頭吸収 (Idiopathic Condylar Resorption: ICR) の名称の方が実態に即していると思われた。

本研究はまだ緒に就いたばかりであるが、ケモカインと骨軟骨代謝という新たなカテゴリーを導入することに成功した。今後症例数を積み重ね、検証を続けていきたい。

F: 健康危機情報

特になし。

G: 研究発表：

論文発表：

Iimura T, Nakane A, Sugiyama M, Sato H, Makino Y, Watanabe T, Takagi Y, Numano R, Yamaguchi A.

A fluorescence spotlight on the clockwork development and metabolism of bone.

J Bone Miner Metab. 2011 Jul 16.
[Epub ahead of print]

Cao L, Moriishi T, Miyazaki T, Iimura T, Hamagaki M, Nakane A, Tamamura Y, Komori T, Yamaguchi A.

Comparative morphology of the osteocyte lacunocanalicular system in various vertebrates. J Bone Miner Metab. 2011 Nov;29(6):662-70. Epub 2011 Apr 19.

Yamashita T, Inoue H., Okumura K., Kodama I., Aizawa Y., Atarashi H., Ohe T., Ohtsu H., Kato T., Kamakura S., Kumagai K., Kurachi Y., Koretsune Y., Saikawa T., Sakurai M., Sato T., Sugi K., Nakaya H., Hirai M., Hirayama A., Fukatani M., Mitamura H., Yamazaki T., Watanabe E., and Ogawa S., on behalf of the J-RHYTHM II Investigators:

Randomized trial of angiotensin II-receptor blocker vs. dihydropyridine calcium channel blocker in the treatment of paroxysmal atrial fibrillation with hypertension (J-RHYTHM II Study).
Europace 13:473-479,2011

Yamamoto K., Ozaki H., Takayasu K., Akehi N., Fukui S., Sakai A., Kodama M., Shimonagata T., Kobayashi K., Ota M., Horiguchi Y., Ebisuno S., Yamazaki T., Ohtsu H., Hori M.:

The Effect of losartan and amlodipine on left ventricular diastolic function and atherosclerosis in Japanese patients with mild-to-moderate hypertension J-ELAN study.

Hypertens Res 34(3):325-330,2011

Yamazaki T., Kishimoto J., Ito C., Noda M., Odawara M., Terauchi Y., Shiba T., Kitazato H., Iwamoto Y., Akanuma Y., Kadowaki T.,

for the J-PREDICT study investigators: Japan prevention trial of diabetes by pitavastatin in patients with impaired glucose tolerance (the J-PREDICT study): rationale, study design, and clinical characteristics of 1269 patients. Diabetol Int 2(3):134-140,2011

Kohro T., Yamazaki T., Izumi T., Daida H., Kurabayashi M., Miyauchi K., Tojo T., Nagai R., on behalf of the JCAD II Investigators:

Intensively lowering both low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure does not reduce cardiovascular risk in Japanese coronary artery disease patients.
Circ J 75:2062-2070,2011

Suzuki T., Yamazaki T., Ogawa S., Nagai R., Yamashita T., and the J-RHYTHM II Investigators:

Echocardiographic predictors of frequency of paroxysmal atrial fibrillation (AF) and its progression to persistent AF in hypertensive patients with paroxysmal AF: Results from the Japanese rhythm management trial II (J-RHYTHM II) for atrial fibrillation study.
Heart Rhythm
published on line 03 August,2011

丸岡 豊

- 第 35 回日本骨髄腫研究会 特別演題
 コメディカルセッション「がん患者さんの
 口腔ケア」 歯科口腔外科の立場から
 日本骨髄腫研究会誌 1(1): 36-41, 2011.
- 山崎力：
 JUPITER 試験から打ち切り症例について
 考える.
 日本醫事新報 4547:90-93,2011
- 山崎力：
 積極的脂質低下療法の現状と今後の展望.
 大津市医師会誌 34:20-22,2011
- 山崎力：
 サブグループ分析の真の目的とは.
 日本醫事新報 4529:91-93,2011
- 山崎力：
 臨床疫学 ロシグリタゾンの心血管リスク.
 日本醫事新報 4530:95-96,2011
- 山崎力：
 脂質異常症 UPDATE～最 Evidence を考
 察する～
 室医会報(平成 20・21 年度) 14:75-77,2011
- 山崎力：
 特集レニン-アンジオテンシン系阻害薬の
 新しい話題 ACE 阻害薬.
 Angiol Front 10(1):19-23,2011
- 山崎力：
 脂質異常症 ACCORD Lipid.
 心・腎血管疾患クリニカル・トライアル
 Annual Overview 2011 36-37,2011
- 山崎力：
 脂質異常症 Alpha Omega. 心・腎血管疾
 患クリニカル・トライアル Annual
 Overview 2011 38-39,2011
- 山崎力：
 Late-Breaking Clinical Trials III:
 Late-Breaking Clinical Trials III AHA
 Highlights 2010 18-20,2011
- 山崎力：
 JUPITER 試験から打ち切り症例について
 考える.
 日本醫事新報 4547:90-93,2011
- 山崎力：
 積極的脂質低下療法の現状と今後の展望.
 大津市医師会誌 34:20-22,2011
- 山崎力：
 サブグループ分析の真の目的とは.
 日本醫事新報 4529:91-93,2011
- 山崎力：
 臨床疫学 ロシグリタゾンの心血管リスク.
 日本醫事新報 4530:95-96,2011
- 山崎力：
 脂質異常症 UPDATE～最 Evidence を考
 察する～
 室医会報(平成 20・21 年度) 14:75-77,2011
- 山崎力：
 特集レニン-アンジオテンシン系阻害薬の
 新しい話題 ACE 阻害薬.
 Angiol Front 10(1):19-23,2011
- 山崎力：
 脂質異常症 ACCORD Lipid.
 心・腎血管疾患クリニカル・トライアル
 Annual Overview 2011 36-37,2011
- 山崎力：
 脂質異常症 Alpha Omega. 心・腎血管疾
 患クリニカル・トライアル Annual
 Overview 2011 38-39,2011
- 山崎力：
 Late-Breaking Clinical Trials III:
 Late-Breaking Clinical Trials III AHA
 Highlights 2010 18-20,2011
- 山崎力、桑島巖、村川祐二、内山真一郎、後
 藤信哉：
 J-CLEAR シンポジウム Xa 阻害薬の登場
 と Ablation 普及で脳卒中は激減するか？
 Ther Res 32(8):987-1004,2011
- 水野由子、相澤健一、山崎力、鈴木亨：
 冠動脈疾患(上)－診断と治療の進歩－人
 間ドック・健診の結果と対応－東京大学検
 診部における循環器疾患/動脈硬化性疾患
 の取り組み－
 日本臨床 69(7):638-644,2011
- 山崎力：
 各種ガイドライン(慢性心不全、急性心筋
 梗塞、心筋梗塞二次予防、高血圧)
 ファーマナビゲーターβ 遮断薬編 メディ
 カルビュー社 118-128,2011
- 山崎力：
 大規模臨床試験の結果を実地臨床に活か
 すための ABC.

学会発表

Yutaka Maruoka

Study on osteo-/chondropenia caused by impaired chemokine receptors and for progressive condylar resorption.

Theme: TMJ problem in treatment of dentofacial deformities. International Symposium II, The 21st Annual Meeting and the 30th Anniversary International Symposium of the Japanese Society for Jaw Deformities, June 16th, 2011, Tokyo, Japan

Yutaka MARUOKA, Fumihide KANAYA, Akiyoshi HOSHINO, Tadahiro IIMURA, Hideki IMAI, Ryo OHTSUKA, Satoshi UEHA, Hiroki FUJIOKA, Yozo KATSTURAGAWA, Takuro SHIMBO, Akio MIMORI, Tsutomu YAMAZAKI, Yoshinobu MANOME, Keiji MORIYAMA, Ken OMURA, Kohji MATSUSHIMA, Kenji YAMAMOTO

Study of the relations between Progressive/Idiopathic Condylar Resorption and impaired bone/cartilage metabolism associated with chemokine receptor disorder

F-2:

Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare Research Unit to establish diagnostic criteria and effective intervention guidelines for Progressive Condylar Resorption

The 20th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (ICOMS 2011), November 1-4th, Santiago, Chile.

Yumiko NAKAGAWA, Fumihide KANAYA,

Akiko TSUNO, Yutaka MARUOKA, Yoshimi KIKUCHI, Shinichi OKA

Exodontia Related Complications at a Japanese Hospital with a Major HIV/AIDS Treatment Center

The 20th International Conference on Oral and Maxillofacial Surgery (ICOMS 2011), November 1-4th, Santiago, Chile.

H:知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

進行性下顎頭吸収の診断基準策定とその治療に関する研究

(H22-難治-一般-157)

ケモカイン受容体異常に起因する骨軟骨代謝異常と進行性下顎頭吸収の発症機序に関する研究

分担研究者：小村 健・東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎口腔外科学分野・教授

研究要旨

進行性下顎頭吸収（Progressive Condylar Resorption: PCR）の発症原因の解明のため、PCRを呈した患者を対象として、血液及び尿検体を用いて骨代謝マーカーとケモカインレセプター CCR1, CCR5 の異常との関連を検討した。

A: 研究目的

本研究では PCR 患者、または PCR を発症する可能性が高い下顎後退症もしくは上顎前突症の患者において、骨代謝マーカーとケモカインレセプター CCR1, CCR5 の異常との関連について検討してきた。特に本年は顎矯正治療中に PCR を認めた症例について検討を加えることを目的とした。

B: 研究方法

年齢、性別、顔貌所見、口腔内所見（残存歯の数、部位、形状、治療状況、咬合状態の評価など）、顎関節の所見（開口閉口時の切歯路、関節雑音の有無、疼痛の有無など）、オルソパントモ X 線写真などを評価した。また現在治療中の病気や使用薬、既往歴などを聴取した。必要に応じて口腔内の印象採得、MRI 撮像、CT 撮影などを行った。

また患者から血液と尿を採取した。採血量、採尿量は、それぞれ 10ml とした。（倫理面への配慮）

研究参加について患者の同意を取り、また、

患者は自由意志において研究への協力中止を申し出ることができるようにした。採取した血液あるいは尿は匿名化し、速やかに廃棄した。レントゲン等の資料もすべて匿名化し口腔外科にて管理した。データは PC にて管理されるが個人が特定される情報は含まれないよう十分に配慮した。

C: 研究結果

当科で経験した 1 症例について記載する。患者は 28 歳頃から開口時顎関節のクリックおよび前歯部開咬を自覚し、矯正治療を開始、30 歳で両側下顎枝矢状分割術による下顎前方移動 (3.5mm) およびオトガイ形成術を施行した。32 歳頃より左側顎関節部の咬合痛を自覚したためスプリント療法を開始。症状に改善と認めないため 33 歳、平成 19 年 11 月当科初診となった。両側顎関節にクレピタス音、左側下顎頭後部に咬合痛、運動痛を認め、最大開口域 40mm、Overjet : 2mm、overbite : 0mm であった。パノラマ X 線写真では両側下顎頭の形態変化（狭小化）が認められた。両

側顎関節症IV型およびPCR 診断し、骨シンチグラフィーでは左側下顎頭への集積の増強を認めた。治療としてはスタビリゼーション型スプリントの夜間使用を指示し、平成20年に左側上顎関節腔洗浄療法施行。しかしながら開咬が進行したため、平成22年矯正用ミニスクリュー (Dual-Top®) を用いた顎間ゴム牽引を開始した。平成23年3月スクリューを除去し、現在も経過観察行なっている。採血および尿検査への同意が得られなかったため行っていない。

D: 考察

下顎前方移動術後に生じる後戻り率は、術後2年で7.5～36.5%と報告されている。Eggenspergerらは、術後14か月での後戻り率は29.0%であったのに対し、同一患者の12年後での後戻り率が49.0%に増加していることを示し、術後の長期予後では、下顎頭吸収に起因する後戻りが生じている可能性を示唆している。自験例において、当初初診時左側顎関節に骨シンチグラフィーでの集積があり、骨代謝の活性が高いと判断したため、下顎頭への負荷軽減の目的にスタビリゼーション型スプリントを使用したが、徐々に前歯部開咬を認め、下顎頭の吸収を抑制することは困難であった。今後も厳重な経過観察が必要と考えている。下顎前方移動術には、長期経過後にPCRによる後戻りが生じる可能性があり、長期的に予後を追う必要性とPCRの予防を勧告した手術を計画することが重要と考えられた。

E: 結論

現在のところPCRの病態解明に繋がる結果は出ていないが、今後も検討を重ねてゆく。

F: 健康危機情報

なし。

G: 研究発表

1. 論文発表
なし。
2. 学会発表
高原楠旻、樺沢勇司、佐藤昌、菊池剛、佐藤百合子、小村 健：顎矯正手術後に生じた進行性下顎頭吸収の1例。第21回日本顎変形症学会総会・学術大会，東京，2011年6月18日。
3. その他の業績
なし。

H: 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 分担研究報告書

進行性下顎頭吸収の診断基準策定とその治療に関する研究

(H22-難治-一般-157)

東京医科歯科大学歯学部附属病院顎顔面矯正学分野を受診し下顎頭変形を認めた不正咬合患者に関する臨床統計学的検討

分担研究者: 森山啓司 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面顎部機能再建学系顎顔面機能修復学講座顎顔面矯正学分野 教授

研究協力者: 川元龍夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面顎部機能再建学系顎顔面機能修復学講座顎顔面矯正学分野 講師

研究協力者: 茂木和久 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科顎顔面顎部機能再建学系顎顔面機能修復学講座顎顔面矯正学分野 専攻生

研究要旨

進行性下顎頭吸収を疑う、または過去の既往を有する患者が矯正歯科を受診する機会は少なくない。今回我々は進行性下顎頭吸収の診断基準策定のため、当分野を受診し下顎頭変形を認めた患者について臨床統計学的検討を行った。

A: 研究目的

進行性下顎頭吸収を疑う、または過去の既往を有する患者が矯正歯科外来を受診する機会は少なくない。進行性下顎頭吸収の診断基準策定のため、まず当分野を受診し下顎頭変形を認めた患者について臨床統計学的検討を行うこととした。下顎頭の形態、性別、初診時年齢、不正咬合の分類、治療法について調査し、疾病の把握の一助とすることを目的とした。

B: 研究方法

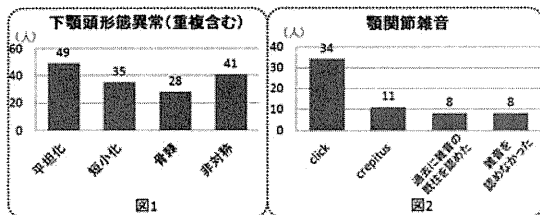
2007年4月から2011年2月までに東京医科歯科大学歯学部附属病院矯正歯科

外来（顎顔面矯正学分野）を受診した829名（男性279名、女性550名）のうち、矯正診断時に下顎頭変形を認めた61名について、パノラマX線写真、CT等を用いて下顎頭の平坦化、短小化、骨棘の有無、非対称性を評価した。さらに性別、初診時年齢、不正咬合の分類、治療法についても検討を行った。なお先天異常を伴う症例は本研究から除外した。

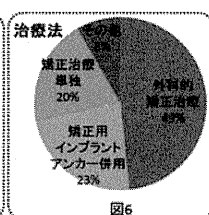
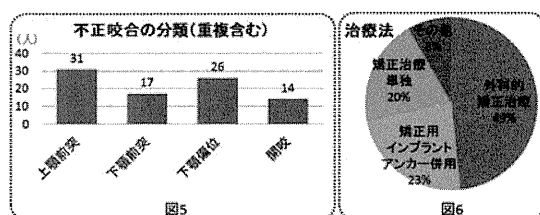
C: 研究結果

下顎頭形態の異常として、平坦化が最も高頻度に見られ、次いで非対称、短小化、骨棘の順であった。非対称は片側に

のみ変形を認めるものや、両側に変形を認めるが程度の異なるものなど多様性を示していた。顎関節雑音は過去に既往を認めたものを含めると 87%で認められた(図 1, 2)。

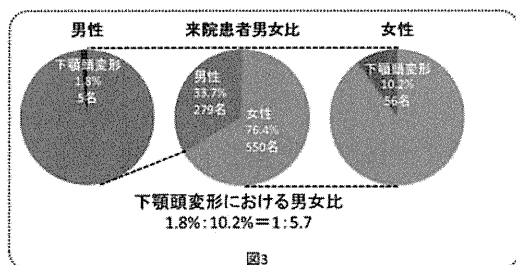


治療法としては外科的矯正治療が最も多く、次いで矯正用インプラントアンカーを併用した矯正治療、矯正治療単独の順であった。その他としては当院顎関節治療部への紹介が最も多かった(図 6)。

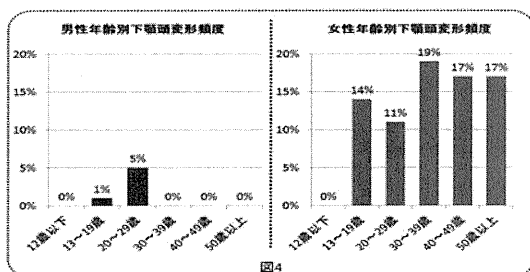


当分野において男性来院患者の 1.8%に、女性来院患者の 10.2%に形態異常を認めた。男女比は男性：女性=1:5.7 で女性が多かった(図 3)。下顎頭変形は男性では 13~29 歳でわずかに認めたのみであったが、女性では 13 歳以上の各年齢層で高い頻度を示していた(図 4)。

D:考察



1. 下顎頭変形患者は男性においては 13~29 歳でのみわずかに認める一方、女性では 13 歳以上の各年齢層で一定して高い割合で認められることから、女性特有の発症要因の存在が示唆された。
2. 下顎頭変形は平坦化、短小化、骨棘、対称性の 4 項目はそれぞれ重複し、多様な変形所見を認めた。
3. 下顎頭変形を認めた症例ではその多くに顎関節雑音が認められた。
4. 外傷の既往や全身疾患の影響が疑われる症例はわずかに認められたが、その関連性は今後さらなる検討が必要である。
5. 不正咬合の分類において、上顎前突を呈した症例が多かった要因として、下顎頭の変形(特に短小化)が下顎の clockwise rotation を誘発したと推察された。



不正咬合の分類別では上顎前突、下顎偏位が多く認められた。下顎前突のうち 65%で下顎偏位と重複していた(図 5)。

6. 治療法として外科的矯正治療の施行や矯正用インプラントアンカーを用いた症例が多かった要因として、下